

EUROPEAN PATENT OFFICE

Patent Abstracts of Japan

PUBLICATION NUMBER : 62298599
PUBLICATION DATE : 25-12-87

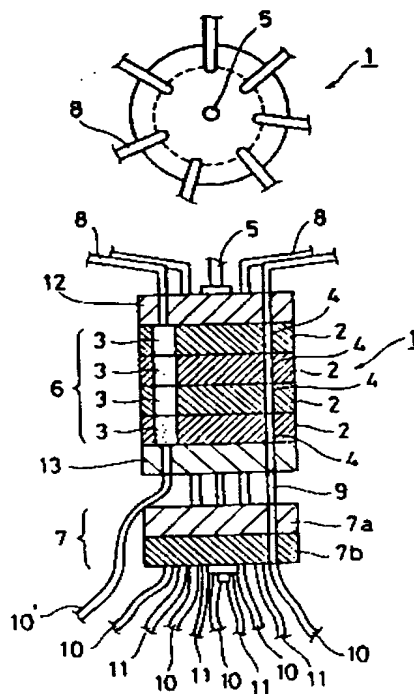
APPLICATION DATE : 17-06-86
APPLICATION NUMBER : 61142154

APPLICANT : SHIMADZU CORP;

INVENTOR : OOSUGI YOSHIAKI;

INT.CL. : C07H 21/00

TITLE : APPARATUS FOR SIMULTANEOUSLY
PERFORMING PLURAL REACTIONS



ABSTRACT : PURPOSE: To provide the titled apparatus enabling simultaneous synthesis of different kinds of plural DNA, etc., by stacking a plurality of flat-plate rotors each having plural circular flow channels as reaction chambers and providing the stacked rotors with rearrangeable liquid flow channels, rotating means for the rotors and liquid-feeding means.

CONSTITUTION: The present apparatus 1 contains a plurality of stacked flat-plate rotors 2 each having plural circular flow channels 4, 8. Either one of the channels plays the role of reaction chamber 3 to hold a material to be reacted. A plurality of rearrangeable interconnected flow channels 4 are formed by a reaction part 6 formed by the rotors 2. These rotors 2 are independently rotated around a central axis 5 under sliding action by a rotating means. The apparatus is further provided with a group of liquid feeding lines 10 to feed different kinds of specific liquid and with a group of washing liquid feeding line 11 to feed the same washing liquid at the same time. Both line groups are connected to one of a mutually interconnected plural liquid flow channels 4 by a liquid supplying means. Different kinds of plural DNA or RNA can be synthesized at the same time by the use of a reaction apparatus 1 having the above construction.

COPYRIGHT: (C)1987,JPO&Japio



⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭62-298599

⑬ Int.Cl.⁴

C 07 H 21/00

識別記号

庁内整理番号

7138-4C

⑭ 公開 昭和62年(1987)12月25日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全5頁)

⑮ 発明の名称 複数同時反応装置

⑯ 特 願 昭61-142154

⑰ 出 願 昭61(1986)6月17日

⑱ 発 明 者 大 杉 義 彰 京都市中京区西ノ京桑原町1番地 株式会社島津製作所三条工場内

⑲ 出 願 人 株式会社島津製作所 京都市中京区西ノ京桑原町1番地

⑳ 代 理 人 弁理士 野河 信太郎

明 細 書

1. 発明の名称

複数同時反応装置

2. 特許請求の範囲

1. 円周状に複数の流路を配設しそのいずれかの一つが被反応物を保持しうる反応室に構成された平板状ロータを複数積層配置して組換え可能な複数の連通する液流路を設定する反応部を構成すると共にこれらのロータを上記円周軸を中心に各々独立して回転撹動しうる回転手段を付設してなり、

各々異種の所定の液体を供給する一群の液体供給ラインと各々同一の洗浄液を同時供給する一群の洗浄液供給ラインとを切換可能に上記複数の連通する液流路の一方に接続する液体供給手段を設けたことを特徴とする複数同時反応装置。

3. 発明の詳細な説明

(イ) 産業上の利用分野

この発明は複数同時反応装置に関する。さらに詳しくは多段階反応により合成される化合物を複

数合成する装置に関し、ことに複数の異種のDNAまたはRNA(以下DNA等)を同時に合成するのに適した複数同時反応装置に関する。

(ロ) 従来の技術

従来、複数の異種DNA等を合成する装置としては、各ヌクレオシドを固定した固形支持体を備えた複数の縮合反応部それぞれに、意図する複数の前処理剤およびヌクレオチド試薬溶液を所定の順で導入して縮合反応させ、これを繰返して合成する装置があり、このような装置においては上記縮合反応部それぞれが意図するDNA等合成試薬・溶媒等の液体(例えば、ヌクレオチド試薬溶液、マスキング剤試薬溶液、保護基脱離用試薬溶液、洗浄乾燥用溶媒など)の液流路に対して並列に設置されているものが使用されていた。

(ハ) 発明が解決しようとする問題点

しかしながら、かかる従来の装置においては、縮合反応部にいたる各液流路が長く、またこれらの液流路切換が複雑になり、コンタミネーションによる反応不全や試薬の無駄、装置の故障を招い

ていた。

この発明はかかる状況に鑑みなされたものであり、ことに複数の異種のDNA合成のように複数の被反応物に対して同一試薬を使用する処理（ヌクレオチド試薬以外の試薬等）と、異なる試薬を使用する処理（ヌクレオチド試薬）とが混在する反応を行なうのに好適な複数同時反応装置を提供しようとするものである。

(二) 問題点を解決するための手段

かくしてこの発明によれば、円周状に複数の流路を配設しそのいずれかの一つが被反応物を保持しうる反応室に構成された平板状ロータを複数積層配置して組換え可能な複数の連通する液流路を設定する反応部を構成すると共にこれらのロータを上記円周軸を中心に各々独立して回転運動しうる回転手段を付設してなり、

各々異種の所定の液体を供給する一群の液体供給ラインと各々同一の洗浄液を同時供給する一群の洗浄液供給ラインとを切換可能に上記複数の連通する液流路の一方に接続する液体供給手段を設

かれて用いられる。またこれ以外に内部に選択回転しうる軸回転手段を設けて構成してもよい。

上記平板状ロータの積層により設定される複数の液流路には、多段階反応に供する種々の液体（例えば、DNA合成ではマスキング剤試薬溶液、保護基脱離用試薬溶液、洗浄乾燥用溶媒、複数のヌクレオチド試薬溶液等）を供給する一群の液体供給ラインが接続されるが、これとは別に洗浄液を一括して各液流路へ供給するための専用の一群の洗浄液供給ラインが上記液体供給ラインと切換可能に接続される。これらの切換接続の構造としては、一群の液体供給ラインと一群の洗浄液供給ラインにそれぞれ対応する貫通孔を円周状に交互に配設した回転体を有し、これを回転することによりいずれか一群のラインを選択できる回転切換バルブが挙げられる。これらの回転切換バルブは通常、前記ロータを挟持するステータを介して各液流路に管路接続される。ただし場合によっては、ステータ自体に一群の液体供給ラインに対応する液導入口と共に、該液導入口と位相の異なる

けたことを特徴とする複数同時反応装置が提供される。

上記反応室としては通常、固相反応室が用いられ、例えば被反応物を固定した担体（樹脂粉末等）を液通過可能な多孔性膜等で保持して構成される。かかる反応室は平板状ロータの内部の流路に上記被反応物の保持エリアを設定して構成してもよいが、担体等の脱着の簡便さの点で平板状ロータの外側とくに側周に少なくとも流路が構成されるように突出して設定するのが好ましい。

各平板状ロータは各々回転運動可能にかつ液密に積層構成される。この際、液密性を十分に保持するために各ロータの流路の開口部周縁にはOリング等のパッキングを組み込んでおくことが適している。なお、これらの複数の平板状ロータは、通常、液導入口及び液排出口を有する平板状ステータで挟持される。

各平板状ロータの回転手段としては、例えばモータおよびギア等を用いたものが挙げられるが、この場合各ロータの外周は対応するギア状に形成

洗浄液専用導入口を円周状に穿設すると共に、これら液導入口及び洗浄液専用導入口に各々前記一群の液体供給ライン及び洗浄液供給ラインを固定接続し、ロータの回転制御によりいずれか一群を選択しうるよう構成してもよい。

なお、洗浄液供給ラインは各液流路と同数設けられてもよいが、一群の液体供給ライン中に洗浄液を供給するラインが含まれている場合はとくに重複して設ける必要はない。従ってこの場合洗浄液供給ラインは液体供給ラインより一本少ない構成とされる。

(ホ) 作用

この発明の複数同時反応装置によれば、回転手段の駆動により、例えば同一試薬の処理の場合には各反応室を直列に連結して所定の液体供給ラインとの接続位置に設定することにより一括して処理でき、さらに異なる試薬の同時処理の場合には、各反応室を各々所定の異なる液体（例えば異種のヌクレオチド試薬）供給ラインとの接続位置に設定することにより同時並行処理が可能となる。さ

らにこれらの異種の液体供給ラインとは別に専用の洗浄液供給ラインが接続されているため多段階の反応や処理における段階ごとやロータ回転ごとに各液流路を一括して洗浄することができ、各液流路間のコンタミネーションも防止されることとなる。

(ハ) 実施例

第1図及び第2図は、各々この発明の一実施例のDNA複数同時合成装置1を示す上面図及び縦断面図である。また第3図は、この合成装置1の各液流路構成を展開して説明する構成説明図である。図において合成装置1は、円周状に複数の流路4を設定しかつそのいずれかの一つが、ヌクレオチドを固定した樹脂粉末を充填保持した反応室3に構成された円板状ロータ2を複数個配置してなる反応部6を有し、これらのロータは回転軸5を中心に各々独立して液密に回転揺動でき、それにより相換え可能な複数の連通する液流路（流路4及び反応室3の集合）を設定する。なお、各ロータ2の回転手段は回転軸に設けられ各ロータ

に各々掛止及び解除可能な係合片を有する選択回転手段からなる。

なお、これらの選択回転手段としては第6図に示すように各ロータ2の中央部の外周に設けられた並歯車5aとこれに対応する並歯車5bを駆動するモータ5cとからなる外部回転手段が他の適当な例として挙げられる。なお図中、3aはロータの割周に並歯車に組込まれた形態で突出設定された着脱可能な反応室である。

また13及び14は上記ロータを挟持する円盤状ステータであり、各液流路に対応する液導入口及び液排出口が配設されており、8は排出流路を示す。

一方、ステータ13の下方には、導入路9を介して上記連通する液流路へ接続される流路選択バルブ（7：液体供給手段）が付設されている。この流路選択バルブ7は反応室専用洗浄ライン10を除く一群の各液体供給ライン10と、一群の洗浄液供給ライン11とを回転により切換接続する回転バルブからなり7aはその固定板、

7bは回転板である。回転板7bには上記ロータの液流路に対応する複数の液体供給ライン10を介して各々、DNA合成用の一群の液体、即ち脱保護基用試薬10b、マスキング用試薬10c、アデニン型ヌクレオチド試薬10d、グアニン型ヌクレオチド試薬10e、チミン型ヌクレオチド試薬10f及びシトシン型ヌクレオチド試薬10gが接続され、かつ分岐する複数の洗浄液供給ライン11を介して洗浄液14が接続されており、これらはいずれも窒素ガスにより圧送可能となっている。

斯かる合成装置の動作について以下説明する。

まず、各反応室3が直列に連結された状態で所定の液導入口へこれら反応室を配置して所定の溶液を供給して同一試薬による前処理が一括して行なわれる。次いで各反応室3は第5図Aのごとく各々意図するヌクレオチド試薬の導入口に対応すべく配置され各反応室内に異種のヌクレオチド試薬10d、10e、10f、10gがそれぞれ導入されてヌクレオチドの同時並行縮合反応が行な

われる。

縮合反応後、反応室に対応する各液流路には各ヌクレオチド試薬がその内壁面に付着残留し、ロータの回転により各反応室3を再び連結して一括後処理する際に第5図Bのごとく各残留試薬4aが液流路に分散され、次段階のヌクレオチドの同時縮合反応の際のコンタミネーションが生ずる。そこで次段階の縮合反応の前に、流路選択バルブ7の回転板7bを回転させて液体供給ライン10を洗浄液供給ライン11に切換えて洗浄液14を同時に液流路に導入する。これにより、第5図Bの残留試薬4aはそれぞれ反応室外に除去され液流路の初期化が行なわれることとなる。

上記動作を繰返すことにより異種のDNAの複数同時合成が効率良く行なわれることとなる。

なお、第4図は、ステータ13に直接洗浄液供給ライン11を接続してなり、ロータ2の回転によりこれら洗浄液供給ライン11と液体供給ライン10とを選択できるよう構成した他の実施例を示すものである。

(ト) 発明の効果

この発明の複数同時反応装置によれば、同一試薬による処理と、異種試薬による処理とが混在した多段階反応を複数同時に簡便に行なうことができる。そして、ことにこれらの試薬間のコンタミネーションも専用の洗浄液供給ラインにより充分に防止されることとなる。従って、同一試薬や異種試薬による処理が混在しかつコンタミネーションが問題となるDNA等の合成用反応装置としてとくに有用である。

4. 図面の簡単な説明

第1図及び第2図は、この発明の一実施例のDNA複数同時合成装置を示す上面図及び縦断面図、第3図は、第1図及び第2図の合成装置の内部の流路構成を展開して示す構成説明図、第4図は、同じく他の実施例を示す第3図相当図、第5図A及びBは各々実施例の合成装置の動作を示す説明図、第6図は、さらに他の実施例における要部構成説明図である。

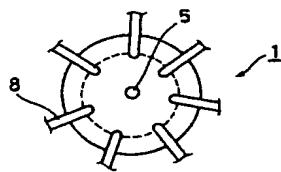
1 …… DNA 複数同時合成装置、

2 …… 円板状ロータ、3, 3a …… 反応室、
4 …… 流路、5 …… 回転軸、
5a, 5b …… 笠歯車、5c …… モータ、
6 …… 反応部、7 …… 流路選択バルブ、
7a …… 固定板、7b …… 回転板、
8 …… 排出流路、9 …… 導入路、
10 …… 液体供給ライン、
10' …… 反応室専用洗浄ライン、
11 …… 洗浄液供給ライン、
12, 13 …… ステータ。

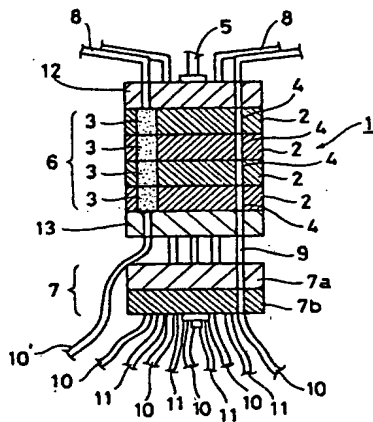
代理人 弁理士 野 河 信 太 郎



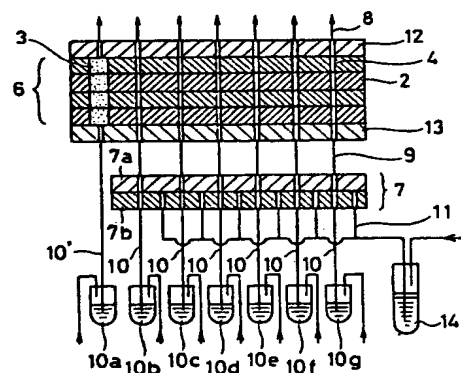
第1図



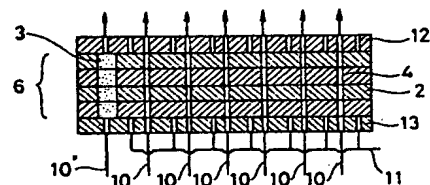
第2図



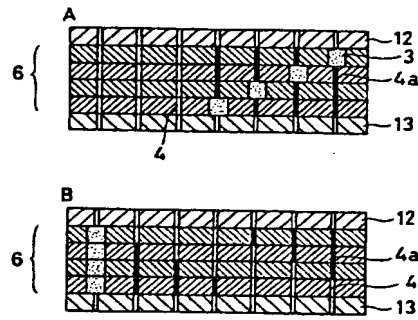
第3図



第4図



第 5 図



第 6 図

